



**UNIVERSITÀ DI PISA**

**Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare dell'Area Critica**

**Direttore Prof. Paolo Miccoli**

**Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Clinica e della Salute**

**Tesi di Laurea**

**VALUTAZIONE DELLA PREVALENZA DELLA SINDROME  
PREMENSTRUALE E DEL DISTURBO DISFORICO  
PREMENSTRUALE IN UN CAMPIONE DI DONNE AFFETTE DA  
DISTURBI PSICHIATRICI E IN UN CAMPIONE DI CONTROLLO**

**Relatore:**

***Prof. Mauro Mauri***

**Candidato:**

***Lucia Pollastrini***

**ANNO ACCADEMICO 2015/2016**





# INDICE

Riassunto	6
Introduzione	8
<b>Capitolo 1: La Sindrome Premestruale e il Disturbo Disforico Premestruale</b>	
1.1 Inquadramento nosografico della SPM e del DDPM	10
1.1.1 Dati di prevalenza della SPM e del DDPM nella popolazione generale	14
1.1.2 Comorbidità o prevalenza del DDPM nella popolazione psichiatrica	16
1.1.3 Eziopatogenesi e fattori di rischio	19
1.1.4 Trattamento	21
1.2 Aspetti psicologici e DDPM	26
<b>Capitolo 2: Studio Clinico</b>	
2.1 Scopo della tesi: valutazione della prevalenza della sindrome premestruale e del disturbo disforico premestruale in un campione di donne affette da disturbi psichiatrici e in un campione di controllo	28
2.2 Materiale e Metodo	29
2.2.1 Partecipanti	29
2.2.2 Descrizione dello studio	30
2.2.3 Strumenti di valutazione	32
2.2.4 Analisi statistiche dei dati	36
2.3 Risultati	37

<b>Capitolo 3: Discussione</b>	39
Riferimenti Bibliografici	43

## **Riassunto**

Il termine “sindrome premestruale” è usato per descrivere una serie di sintomi fisici, cognitivi, affettivi e comportamentali che si possono manifestare ciclicamente nella fase luteale del ciclo mestruale della donna e che tendono a risolversi rapidamente nella fase follicolare, pochi giorni dopo l’inizio delle mestruazioni. Lievi sintomi premestruali si manifestano nel 70-90% delle donne in età fertile con un 20-40% che li descrive tanto fastidiosi da interferire con il funzionamento quotidiano e li attribuisce alla così definita Sindrome Premestruale (SPM). Una forma più debilitante, in termini di interferenza con il funzionamento quotidiano dell’individuo e con la qualità della vita di tale sindrome viene definita Disturbo Disforico Premestruale (DDPM). Tale disturbo ha recentemente acquisito una propria identità nosografica nella nuova edizione del manuale diagnostico DSM-5. La variabilità dei criteri e degli strumenti diagnostici utilizzati ha portato ad una scarsa univocità in letteratura per quanto riguarda i dati di prevalenza del disturbo.

Questo studio si propone di presentare una stima di prevalenza della SPM e DDPM all’interno di un campione di donne in età fertile affette da un disturbo psichiatrico e in un campione di controllo di donne reclutate presso gli ambulatori della clinica ginecologica.

## **Parole Chiave**

Sindrome Premestruale

Disturbo Disforico Premestruale

Prevalenza

Ciclo mestruale

Comorbidità

## **Introduzione**

Il termine Sindrome Premestruale (SPM) è usato per descrivere una serie di sintomi fisici, cognitivi-affettivi e comportamentali che si possono manifestare ciclicamente durante la fase luteale del ciclo mestruale e che si risolvono rapidamente nella fase follicolare, pochi giorni dopo l'inizio delle mestruazioni (ACOG, 2000). Alcuni dei sintomi fisici includono tensione mammaria, gonfiore addominale, cefalea, acne, mancanza di energie, edemi alle estremità ed incremento dell'appetito fino a impulsi improvvisi a mangiare. I sintomi affettivi più comuni sono ansia, tensione, irritabilità, ritiro sociale, crisi di pianto, labilità emotiva, tristezza, aumento dei conflitti interpersonali, rabbia, confusione, difficoltà di concentrazione, tendenza al ritiro sociale e disturbi del sonno (ACOG, 2000; DSM-IV-TR, 2000).

Circa un 75% delle donne in età fertile riferisce di aver avuto sintomi premenstruali in qualche momento della loro vita (Grady-Weliky, 2003) e circa il 40% sperimenta sintomi quali irritabilità, labilità emotiva, tensione mammaria e stanchezza (Alba & Rodriguez, 2014). Approssimativamente, circa il 50-80% delle donne in età fertile presenta alcuni di questi sintomi che variano da essere lievi a molto gravi nella settimana precedente la mestruazione (Robinson & Ismail, 2015).

Un 20-40% delle donne descrive sintomi tanto fastidiosi da interferire con il funzionamento quotidiano lavorativo, scolastico, sociale. Questi sintomi vengono classificati come Sindrome Premestruale (SPM) (Mishell e coll., 2005; Dean e coll., 2006). Un sottogruppo di donne che manifestano sintomi riconducibili alla SPM include un 3-9% di soggetti che hanno una grave sintomatologia causa di un notevole disagio soggettivo o compromissione dei livelli di funzionamento tale da



soddisfare i criteri diagnostici del DSM-IV (APA, 2000) per Disturbo Disforico Premestruale (DDPM) (Robinson & Ismail, 2015; Grady-Weliky, 2003; Halbreich TA, 2003) mentre un altro 19% ha un DDPM subsindromico (Freeman e coll., 2002). L'APA (2013) nel recente inserimento del DDPM nel capitolo dei disturbi depressivi riporta una prevalenza del disturbo nelle donne dall'1.8 al 5.8%.

Nonostante i sintomi possano iniziare a manifestarsi subito dopo il menarca, in genere l'età di insorgenza del disturbo viene riscontrata tra i 20 e i 30 anni con un andamento ingravescente con il passare dell'età fino ad arrivare alla menopausa. Tuttavia dati della letteratura suggeriscono come le donne affette da tale disturbo non provvedano a trattamento prima dei 30 anni (Stein et al., 2005).

Le caratteristiche essenziali del DDPM sono rappresentate dalla labilità dell'umore, l'irritabilità, la disforia e i sintomi di ansia che insorgono tipicamente in fase premenstruale e vanno incontro ad una remissione durante l'inizio della mestruazione o poco dopo. Questi sono accompagnati da altri sintomi fisici o di natura comportamentale (DSM-5, 2013).

Sebbene i sintomi del DDPM siano di breve durata rispetto a quelli di altri disturbi psichiatrici, il loro impatto sulla qualità della vita nella fase luteale è equivalente a quello riscontrato nel disturbo depressivo maggiore, nel disturbo post-traumatico da stress e nel disturbo di panico (Freeman & Sondheimer, 2003). Ciò è attribuibile alla gravità dei sintomi nella fase luteale e alla sua cronicità con conseguente compromissione dei livelli di funzionamento. Le percentuali di assenteismo dal lavoro risultano infatti significativamente maggiori nelle donne affette da tale disturbo caratterizzate da una peggiore produttività (Borenstein e coll., 2005-2007).

## **CAPITOLO 1**

### **La Sindrome Premestruale e il Disturbo Disforico Premestruale**

#### **1.1 Inquadramento nosografico della SPM e del DDPM**

Nelle ultime decadi, nella ricerca clinica è stato utilizzato un ampio concetto diagnostico di SPM e di DDPM che ha portato allo sviluppo di criteri diagnostici diversi tra loro e, conseguentemente, all'inclusione di popolazioni eterogenee. Il disturbo ha recentemente raggiunto un'autonomia nosografica nel DSM-IV dove è stato inserito nella sezione relativa ai disturbi dell'umore (DSM-V, 2013).

Si tratta tuttavia di un concetto che non è nuovo.

Già Ippocrate infatti descriveva una serie di sintomi che si presentavano prima delle mestruazioni in quelle donne che potevano manifestare ideazione suicidaria e altri gravi sintomi (Simon B., 1978). Frank nel 1931 utilizzò il termine di “tensione premenstruale” per descrivere un gruppo di 15 donne che manifestavano una sintomatologia premenstruale (Robinson & Ismail, 2015; Miller et al., 1999), e successivamente Green e Dalton (1953) coniarono il termine “sindrome premenstruale”. Nella revisione del DSM-III (1987) il quadro è stato definito come “disturbo disforico della tarda fase luteale” e collocato in Appendice A, tra le categorie diagnostiche proposte che necessitavano di ulteriori studi. Nel DSM-IV (1994) il nome è stato modificato in “disturbo disforico premenstruale” e collocato in Appendice B, tra i disturbi depressivi non altrimenti specificati. Nell'ottobre 1998 alcuni esperti hanno valutato i dati e le evidenze disponibili, arrivando a concludere che il DDPM era un'entità clinica distinta con profili clinici e biologici differenti da quelli osservati in altri disturbi dell'umore (Endicott et al., 1999). Nel novembre 1999

l'*FDA Neuropsychopharmacology Advisory Committee* sostenne questo concetto e successivamente approvò gli antidepressivi serotoninergici fluoxetina (2000), sertralina (2002), paroxetina (2003) e il contraccettivo orale drospirenone/etinilestradiolo (2006) per il trattamento del DDPM. Nella decima edizione della Classificazione Statistica Internazionale delle malattie (ICD-10) la definizione di *sindrome da tensione premestruale* è inclusa nella sezione di ginecologia e richiede che sia presente solo un sintomo fisico o emotivo sui sette riportati (ICD-10, 1996). La definizione della sindrome è, peraltro, piuttosto vaga e non specifica l'aspetto cruciale della "gravità" del sintomo o il livello di compromissione del funzionamento. Nel DSM-IV-TR (2000) il DDPM è ancora collocato in Appendice B, tra le categorie diagnostiche che richiedono ulteriori studi, ma i criteri lo definiscono con maggiore precisione.

Infine nella nuova ed ultima edizione del manuale diagnostico DSM-5, il Disturbo Disforico Premestruale ottiene una propria identità nosografica, con l'appoggio di una forte evidenza scientifica, esso viene spostato dal DSM-IV Appendice B, "Set di Criteri e Assi previsti per ulteriori studi", al corpo principale del DSM-5, all'interno della categoria dei disturbi depressivi.

I criteri Diagnostici del DDPM nel DSM-V sono i seguenti:

- A. Nella maggior parte dei cicli mestruali, almeno cinque sintomi devono essere presenti nella settimana precedente le mestruazioni, iniziare a migliorare entro pochi giorni dall'insorgenza delle mestruazioni e ridursi al minimo o scomparire nella settimana successiva alle mestruazioni.
- B. Uno (o più) dei seguenti sintomi deve essere presente:

1. Marcata labilità affettiva (per es., sbalzi di umore; sentirsi improvvisamente tristi o tendenti al pianto, oppure aumentata sensibilità al rifiuto).
  2. Marcata irritabilità o rabbia oppure aumento dei conflitti interpersonali.
  3. Umore marcatamente depresso, sentimenti di disperazione o pensieri autocritici.
  4. Ansia marcata, tensione e/o sentirsi con i nervi a fior di pelle.
- C. Uno (o più) dei seguenti sintomi deve essere presente in aggiunta, per il raggiungimento del totale di cinque sintomi quando combinati con i sintomi del Criterio B qui sopra:
1. Diminuito interesse nelle attività abituali (per es., lavoro, scuola, amici, hobby).
  2. Difficoltà soggettiva di concentrazione.
  3. Letargia, facile faticabilità o marcata mancanza di energia.
  4. Marcata modificazione dell'appetito; sovralimentazione; o forte desiderio di cibi specifici.
  5. Ipersonnia o insonnia.
  6. Senso di sopraffazione o di essere fuori controllo.
  7. Sintomi fisici come indolenzimento o tensione al seno, dolore articolare o muscolare, sensazione di “gonfiore” oppure aumento di peso.

Nota: I sintomi nei criteri A-C devono essere stati soddisfatti per la maggior parte dei cicli mestruali che si sono verificati nell'anno precedente.

- D. I sintomi sono associati a disagio clinicamente significativo o a interferenza con il lavoro, la scuola, le consuete attività sociali, oppure nelle relazioni con gli altri (per es., evitamento di attività sociali; diminuzione della produttività e dell'efficienza sul posto di lavoro, a scuola o a casa).
- E. L'alterazione non è solo l'esacerbazione dei sintomi di un altro disturbo, come un disturbo depressivo maggiore, un disturbo di panico, il disturbo depressivo persistente (distimia) o un disturbo di personalità (nonostante esso possa verificarsi in concomitanza con uno qualsiasi di questi disturbi).
- F. Il Criterio A dovrebbe essere confermato da valutazioni prospettiche quotidiane per almeno due cicli sintomatici. (Nota: La diagnosi può essere posta provvisoriamente prima di tale conferma).
- G. I sintomi non sono attribuibili agli effetti fisiologici di una sostanza (per es., una droga di abuso, un farmaco, un altro trattamento) o di un'altra condizione medica (per es., ipertiroidismo).

Il grado di intensità ed espressività dei sintomi di accompagnamento, ovvero sintomi comportamentali e fisici, possono essere correlati con il substrato socio-culturale, con il contesto familiare ed anche con fattori meno generali come le credenze religiose, la tolleranza sociale e problemi legate al genere (DSM-5, 2013). La presenza di sintomi fisici e/o comportamentali in assenza però di problemi relativi ad umore e ansia non è sufficiente per porre diagnosi, la quale può essere confermata solamente grazie a valutazioni prospettiche quotidiane per almeno due cicli sintomatici (in caso contrario si deve usare il termine

“provvisorio” successivo al nome della diagnosi, disturbo disforico premestruale provvisorio) (DSM-5, 2013).

L’inserimento del DDPM come una categoria distinta nel DSM-V ha senza dubbio determinato una maggiore legittimità per la diagnosi del disturbo con lo sviluppo di nuove ricerche le quali possono a sua volta potrà portare a nuovi metodi di trattamento (Epperson et al., 2012).

Nel nuovo manuale diagnostico, differentemente dai precedenti, viene richiesta, come parte integrante della procedura diagnostica, la valutazione dell’impatto che il disturbo ha in termini di interferenza con la vita quotidiana e dunque col funzionamento del soggetto. Per questo, molto recentemente, in assenza di una misura specifica, alcuni autori hanno sviluppato il questionario” PMS-impact questionnaire”, strutturato da 22 items e che si è rivelato essere uno strumento valido, affidabile e economico per valutare l’impatto dei sintomi premestruali (Kues et al., 2015).

#### *1.1.1 Dati di prevalenza della SPM e del DDPM nella popolazione generale*

Pochi dati epidemiologici forniscono stime su prevalenza e incidenza del disturbo disforico premestruale. Wittchen e colleghi (2002) hanno proposto uno studio longitudinale su un campione di donne (1488) di età compresa tra i 14 e i 24 anni. In questo studio è stata stimata una prevalenza del 5.8% (diagnosi con DSM-IV). Halbreich e colleghi (2003) hanno stimato che circa il 3-8% delle donne fertili soddisfano i criteri del DSM-IV per il DDPM.

Secondo altri report pubblicati la prevalenza è stimata intorno al 13-18% considerando anche i casi che non soddisfano pienamente i criteri diagnostici ma che presentano sintomi di entità tale da determinare una riduzione della qualità di vita (Halbreich et al., 2003). Epperson (2012) suggerisce che arrivino a soddisfare i criteri per un Disturbo Disforico Premestruale solo un 2-5% di donne in età fertile. Infine, l'ultima edizione del manuale diagnostico (DSM-V, 2014), evidenzia dati di prevalenza a 12 mesi del DDPM tra l'1.8% e il 5.8% delle donne con cicli mestruali regolari, anche se la prevalenza stimata utilizzando valutazioni giornaliere dei sintomi per uno o due mesi risulta essere minore (soggetti gravi possono non essere in grado di effettuare le valutazioni). La stima più rigorosa sembra essere dell'1.8% (in assenza di compromissione funzionale) e dell'1.3% per donne che invece presentano una compromissione del funzionamento generale di vita e in assenza di altri disturbi psichiatrici concomitanti.

Uno studio molto recente ha indagato sia la prevalenza che i fattori di rischio di assenteismo da scuola in un gruppo di ragazze giapponesi di 15-19 anni con un ciclo mestruale regolare: per quanto riguarda la prevalenza, tassi di moderata/severa PMS è stata riscontrata nel 9.9% delle ragazze, mentre la prevalenza del PMDD era del 3%. Da questo studio è emerso che una ragazza su nove aveva problemi di assenteismo a scuola dovuti principalmente all'aumentare dei sintomi premestruali invalidanti (Tadakawa et al., 2016).

Uno studio su ragazze dai 13 ai 21 anni degli Stati Uniti d'America e della Nigeria ha invece valutato una prevalenza del 4-1% di PMDD, mentre una percentuale del 14.5% della sindrome premestruale. Questi risultati hanno permesso di evidenziare

che non ci sono differenze trans-culturali nella prevalenza di tali disturbi (Ogebe et al., 2012).

Tra le adolescenti (Coreane) un altro studio ha valutato la prevalenza oltre che del DDPM, anche del disturbo disforico premestruale sottosoglia e della sindrome premestruale: un 6.8% andava a soddisfare i criteri per il disturbo disforico premestruale mentre un 6.2% per il disturbo sottosoglia. All'interno del gruppo "sottosoglia", il 79.3% soddisfaceva i criteri riferiti ai sintomi del DDPM, ma la gravità (impairment) era moderata. Il restante 21.7%, al contrario, non soddisfaceva tutti i criteri sintomatologici anche se alcuni dei sintomi erano gravemente invalidanti (Yang et al., 2014).

### *1.1.2 Comorbidità o prevalenza del DDPM nella popolazione psichiatrica*

Il DSM-5 sottolinea che le donne che sviluppano un DDPM hanno frequentemente una storia personale positiva per disturbo depressivo maggiore. Sia disturbi psichiatrici che alcune patologie internistiche (per esempio epilessia ed asma) possono aggravarsi durante la fase premestruale. Per tale motivo, per porre diagnosi di un DDPM, è necessario che i sintomi caratteristici del disturbo si risolvano nella fase post-mestruale.

È importante porre il Disturbo Disforico Premestruale in diagnosi differenziale con disturbi d'ansia, disturbo bipolare, disturbi della condotta alimentare che potrebbero esacerbarsi nella fase premestruale (Banti et al., 2012). Numerosi autori, nei loro studi epidemiologici sul PMDD e sulla SPM, hanno sottolineato la presenza di una effettiva comorbidità del DDPM con altre diagnosi psichiatriche, particolarmente



frequente, con i disturbi di Asse I (Yonkers, 1997; Fornaro & Perugi, 2010), ed in particolar modo con la depressione maggiore e con la depressione post-partum (Schartzberg & Nemeroff, 2004; Endicott et al., 1999; Halbreich & Kahn, 2003) e con l'Asse II (disturbo di personalità evitante e ossessivo-compulsivo) (Schartzberg & Nemeroff, 2004; Endicott et al., 1999; De Ronchi et al., 2000; Sassoon et al., 2011). Sembra tuttavia che tra le donne affette da DDPM siano frequenti in misura sovrapponibile elementi caratteristici dei diversi disturbi di personalità (Sassoon et al., 2011).

Tuttavia il disturbo di personalità ossessivo-compulsivo (OCPD) è risultato essere più frequentemente associato a i disturbi premestruali (18%), anche se l'OCPD non è risultato essere tanto collegato con una maggiore gravità dei sintomi premestruali quanto con una peggiore funzionamento socio lavorativo nelle donne con SPM (Sassoon et al., 2011).

Kepple e colleghi (2016), per esempio, in uno studio recente hanno valutato la presenza di storia personale di depressione, ed in particolar modo nel post-partum, in un campione di donne con diagnosi di DDPM: i risultati indicano che il 43.3% delle donne presentava storia di un disturbo dell'umore (depressione minore/maggiore o DPP). Il 15.3% delle donne aveva una storia pregressa di disturbo d'ansia, un 18.6% di abuso di sostanza, un 1.4% soddisfaceva i criteri per bulimia nervosa e uno 0.9% per anoressia nervosa. Le pazienti bipolari che hanno una maggior suscettibilità a cambiamenti ormonali sembrano presentare una sintomatologia premestruale più grave, recidive più frequenti e anche una più difficoltosa risposta al trattamento.

In un ulteriore studio è stata valutata la comorbidità tra DDPM e Disturbo Affettivo Stagionale (SAD). I risultati di questo studio mostravano che donne affette da Disturbo Disforico Premestruale presentavano un'elevata sensibilità alle variazioni stagionali, con un peggioramento nei mesi invernali e un miglioramento in quelli estivi (Pacitti et al., 2006).

Il Disturbo Post Traumatico da Stress (PTSD) sembra essere associato frequentemente ai disordini della fase luteale. Donne con una storia personale di trauma (con o senza PTSD) hanno una maggior probabilità di manifestare il disturbo disforico premenstruale; in tale caso l'intervento terapeutico prevede il trattamento di entrambe le patologie (Pilver et al., 2011).

I disturbi dell'umore e quelli d'ansia risultano essere frequentemente in comorbidità con il DDPM, meno con la sindrome premenstruale (Yang et al., 2014).

Un articolo recente si è proposto di indagare la presenza di ansia e depressione in un campione di adolescenti con dismenorrea ed è emerso che queste ragazze erano molto più a rischio di sviluppare quadri ansiosi-depressivi rispetto ai controlli. (Balik et al., 2014). Ciò permette di enfatizzare l'importanza di un approccio multidisciplinare.

Le alterazioni del pattern alimentare fanno parte del corredo sintomatologico dei disturbi premenstruali pertanto può risultare difficile rilevare una comorbidità con i disordini del comportamento alimentare.

Tenendo presente che in molti casi le diagnosi di Anoressia Nervosa (AN) implica la presenza di amenorrea e quindi l'assenza di una sindrome premenstruale, il DDPM si presenta spesso associato con la Bulimia Nervosa (BN) e con il Binge-Eating

Disorder (BED). Più specificatamente, tra le due diagnosi, donne con DDPM e SPM mostrano tassi più elevati di BN (Nobles et al., May 2016). Secondo Verri e colleghi (1997) la comorbidità con il Disturbi del Comportamento Alimentare corrisponde al 16.6%.

### *1.1.3 Eziopatogenesi e fattori di rischio*

Nonostante l'eziologia dei disturbi del periodo premestruale sia poco chiara, numerose teorie suggeriscono una maggiore sensibilità ai cambiamenti dei livelli ormonali, uniti ad alterazioni della neuro-trasmissione (Ryu & Kim, 2015). In quasi il 40% delle donne con DDPM è stata evidenziata la parziale efficacia degli Inibitori Selettivi della Serotonina (SSRIs) (Halbreich coll, 2006; Steiner & Soares, 2008) e ciò suggerisce l'evidente eterogeneità di tale disturbo e quindi anche l'esistenza di sottogruppi di donne che possono presentare una diversa patogenesi.

Pazienti affette da DDPM, rispetto ai controlli, mostravano la presenza di sintomi depressivi in seguito a stimolazioni con livelli fisiologici di estrogeni e progesterone. E' stato inoltre riscontrato come elevati livelli di testosterone possano giustificare l'irritabilità premestruale sulla base degli esiti positivi con trattamenti che comprendevano antagonisti androgeni (Eriksson et al., 2000; Steiner et al., 2002).

La complessità e la gravità della sindrome sembrerebbero correlate con la vulnerabilità personale della donna, modulata non solo da fattori biologici, ma anche di natura psico-sociale. Ciò potrebbe spiegare sia la variabilità sintomatologica ma anche il non sempre facile approccio terapeutico (Nappi RE et al., 2009).

Probabilmente anche gli ormoni corticosteroidi e tiroidei, uniti ad altri fattori endocrini, potrebbero avere influenza sullo sviluppo della SPM/DDPM, ma le prove a riguardo sono scarse (Halbreich & Kahn, 2003).

Le influenze socio-culturali sembrano contribuire al processo che porta alla manifestazione del disturbo. Le donne europee mostrano prevalentemente sintomi di natura affettiva rispetto alle donne statunitensi che lamentano invece maggiori problematiche somatiche.

Il DDPM sembrerebbe inoltre influenzato dallo stile di vita, soprattutto in donne giovani, lavoratrici e con residenza urbana; ciò suggerisce che le modifiche dello stile di vita possano essere utili al fine di migliorare la sintomatologia (Mishra et al., 2015).

Il DSM-5 sostiene invece che il DDPM non sia una sindrome legata alla cultura anche se l'intensità, la frequenza e la manifestazione dei sintomi possono essere influenzati da fattori di natura culturale.

Da studi effettuati su gemelli emerge una percentuale di concordanza tra il 44% ed il 56% (Treloar et al., 2002). Steiner (et al., 2002) invece sostiene la relazione tra polimorfismi del gene del trasportatore della serotonina e la gravità sintomatologica. Inoltre, in pazienti con DDPM è stata notata una variazione allelica di ESR1 (gene del recettore estrogenico 1) (Huo et al., 2007).

Nell'eziopatogenesi della SPM/DDPM sembrano avere un'implicazione anche i life stress (Beck et al., 1990; Woods et al., 1985) e ciò potrebbe spiegare anche la relazione che tali disturbi hanno con le sindromi ansiose (Christensen et al., 1992).

Una storia di disturbi di ansia ed eventi traumatici sono considerati fattori di rischio per lo sviluppo di un DDPM anche se i meccanismi sono ancora poco chiari (Perkonig et al., 2004).

Sembra inoltre che i sintomi premestruali siano associati alla presenza di tratti personologici come la tendenza al controllo e una ridotta capacità di esternalizzare emozioni negative come la rabbia (Stout & Steege, 1985).

Secondo Craner e collaboratori (2013) invece la SPM e il DDPM sembrano legati a sintomi dello spettro somatoforme con polarizzazione ideica sulla percezione delle sensazioni corporee, elevati livelli di ansia per la salute associati a una bassa qualità di vita (QoL).

Il DSM-5 (2013) individua tra i fattori che sono associati alla manifestazione del disturbo eventi stressanti storie di trauma interpersonale e aspetti socioculturali.

#### *1.1.4 Trattamento*

Negli ultimi due decenni è stata rivolta sempre maggior attenzione alla SPM e al PMDD, e sono stati proposti diversi tipi di trattamento. Tuttavia, a causa delle limitazioni nella codifica della diagnosi, è difficile stabilire quali farmaci siano utilizzati per il trattamento del disturbo disforico premestruale (Banti et al., 2012).

Ad oggi sono due le principali opzioni di trattamento farmacologico: da un lato i farmaci che hanno come target l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio la cui azione è quella di imitare le fluttuazioni dei livelli degli ormoni prodotti dalle gonadi (ad esempio analoghi del GnRH, estradiolo, contraccettivi orali combinati (COC) dall'altro i

farmaci che agiscono a livello delle sinapsi serotoninergiche aumentando la trasmissione della serotonina (ad esempio SSRI , NSRI) (Borenstein et al., 2007).

Altri approcci terapeutici vedono l'utilizzo di metodi non farmacologici, come la terapia cognitivo-comportamentale, il rilassamento, l'esercizio fisico regolare e integratori alimentari (Rapkin, 2003; Halbreich, 2003), che non sono però trattamenti di prima scelta soprattutto nelle forme gravi (Lustylk et al., 2009; Braveman, 2007). Alcuni autori suggeriscono un possibile ruolo della chirurgia (isterectomia associata a ovariectomia bilaterale) nel trattamento delle forme gravi di PMDD (Cronje et al., 2004; Robinson & Ismail, 2015), questo intervento, per la sua invasività e l'irreversibilità, dovrebbe essere valutato con molta cautela.

#### Trattamento non farmacologico

Strategie di intervento cognitivo-comportamentale si sono dimostrate utili nel migliorare i sintomi affettivi e il funzionamento sociale (Petersen et al., 2016; Maddineshat et al., Jan 2016).

In uno studio condotto da Hunter e colleghi (2002) è stato comparata l'efficacia di tre tipi diversi di intervento su donne che soffrivano di disturbo disforico premestruale: psicoterapia cognitivo-comportamentale (CBT) (dieci sedute complessive), fluoxetina (20 mg al giorno) e terapia combinata (CBT associata a somministrazione di fluoxetina). Il trattamento ha avuto la durata di tre mesi e le donne sono state valutate in un follow-up di un anno. I risultati hanno mostrato un miglioramento significativo in tutti i tre i gruppi, più rapido però nelle donne trattate con fluoxetina. Mentre un miglior mantenimento degli effetti risulterebbe associato

al trattamento con CBT. Non sembra, infine, esserci alcun vantaggio sostanziale nella combinazione dei due interventi.

Questi dati sembrano trovare ulteriore conferma in uno studio (Hunter et al., 2002) che metteva a confronto fluoxetina e CBT; entrambi, al termine dei sei mesi, sono risultati ugualmente efficaci, nonostante l'intervento farmacologico abbia mostrato un effetto più rapido e un maggiore impatto sui sintomi ansiosi. La CBT invece, è risultata correlata ad una maggior capacità di coping. L'apprendimento delle strategie di coping attivo è stato confermato da un buon outcome al follow-up ad 1 anno.

Un recente studio ha descritto gli effetti di un intervento psico-educazionale per coniugi di donne con sindrome premestruale e dimostrato che comportamenti supportivi del partner possono attenuare i sintomi PMS (Rezaee et al., 2015).

La terapia cognitivo-comportamentale rimane una valida opzione di trattamento per le donne che non vogliono assumere farmaci.

### Altre tecniche

L'uso di tecniche di rilassamento è raccomandato nelle donne che hanno alti livelli di stress psicologico; tali tecniche concorrono a diminuire il metabolismo basale ad abbassare la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca e respiratoria (Goodale et al., 1990). Le pratiche di rilassamento sembrano particolarmente indicate nel controllare sia la sintomatologia fisica che quella ansiosa (Limosin & Ades, 2001). Negli ultimi anni sono aumentate le pratiche yoga riservate a donne che presentano questo genere di problematiche. Uno studio del 2015 si è concentrato sugli effetti

che tali esercizi possono avere in donne con SPM/DDPM. Le pratiche di yoga effettuate nella fase luteale sembrerebbero migliorare la sintomatologia premestruale e migliorare il funzionamento socio-lavorativo delle pazienti (Wu et al., 2015).

L'esercizio aerobico, praticato per almeno 20 o 30 minuti al giorno, almeno 3-4 giorni a settimana sembra aumentare i livelli di endorfine (Frackiewicz et al., 2001; Borenstein et al., 2005).

Dato che i disturbi del sonno sono comuni nelle donne con PMDD, è importante fornire alle pazienti informazioni riguardanti l'igiene del sonno, in modo da mantenere un regolare ciclo sonno-veglia (Baker et al., 2007). Il trattamento non farmacologico comprende anche un corretto regime dietetico: abbondanti cereali, legumi, frutta, verdura, e si raccomanda l'assunzione di acqua; limitare l'assunzione di sale può contribuire a ridurre il gonfiore e la ritenzione di liquidi. Aumentare l'assunzione di carboidrati complessi può essere utile per ridurre la tensione e la depressione (Jarvis et al., 2008); è raccomandato ridurre l'introito di caffeina, carne rossa e di alcool (Rapkin 2003; Lustyk 2009; Stahl et al., 2008; Daley A 2009).

### Terapia ormonale

I contraccettivi orali sono utili nel trattamento di tensione mammaria e dolore addominale (ACOG 2000; Rapkin, 2008; Rapkin, 2005; Joffe et al., 2003) e sono raccomandati per le donne che desiderano utilizzare questi composti per la contraccezione. Recenti studi confermano l'efficacia di etinilestradiolo - drospirenone (un derivato dello spironolattone) associazione per il miglioramento



della gravità dei sintomi premestruali (Freeman et al., 2001; Pearlstein et al., 2005; Yonkers et al., 2005; Breech et al., 2010). Invece, i dati della letteratura indicano la mancanza di beneficio terapeutico utilizzando solo progesterone o progestinici (Wyatt et al., 2001; Ford et al., 2009).

Gli agonisti del GnRH (es. leuprolide), la cui azione è quella di sopprimere l'ovulazione (Speroff & Fritz, 2005; Rapkin, 2005; Freeman et al., 1997) sono risultati efficaci nel trattamento della sindrome premestruale/PMDD, agendo sia sui sintomi fisici che su quelli emotivi. L'uso prolungato, più di 6 mesi, di questa classe di farmaci è stato associato ad effetti collaterali come ipo-estrogenismo e osteoporosi (Wyatt et al., 2004).

### Terapia psicofarmacologica

Gli antidepressivi SSRI (fluoxetina, sertralina, paroxetina) risultano essere i farmaci di prima scelta nel trattamento della SPM/DDP. Attualmente gli antidepressivi serotoninergici sono i farmaci di prima scelta nel trattamento del DDPM poiché risultano efficaci nel controllare sia i sintomi psichici che quelli fisici. Ad oggi è in fase di studio l'utilizzo di SNRI (venlafaxina) per il trattamento delle vampate di calore. Non è chiaro se alcuni SSRI sono più efficaci rispetto ad altri. Tuttavia l'esperienza clinica consente di affermare che la fluoxetina è più efficace nel trattamento di pazienti con disturbi della condotta alimentare, mentre paroxetina e sertralina agiscono meglio in caso della presenza di disturbi d'ansia. Il farmaco può essere somministrato in continuo oppure il trattamento può essere riservato ai giorni della fase premestruale (Banti et al., 2012).

La somministrazione intermittente presenta alcuni vantaggi rispetto alla somministrazione continuativa: una minore incidenza di sintomi di astinenza ed effetti collaterali, migliore accettazione della terapia da parte della donna (Banti et al., 2012).

## **1.2 Aspetti psicologici e DDPM**

Umore depresso, disforia e deficit cognitivi sono i principali sintomi psicologici della SPM/ DDPM; tali sintomi e in particolar modo quelli della sfera cognitiva sono da ritenere responsabili dello scadimento del funzionamento socio-lavorativo durante la fase luteale (Reed et al., 2008).

Vari studi suggeriscono come la ruminazione, una forma di pensiero caratterizzata dal susseguirsi di pensieri ed immagini negative focalizzate sul sè (forma di self focused attention), possa avere una relazione con il distress tipico della fase premestruale (Craner e coll., 2014)

Craner e collaboratori (2015) hanno indagato la relazione tra l'attenzione "self focused" (SFA) ed i disturbi premestruali valutando come le donne con una tendenza alla polarizzazione ideica sui sintomi somatici hanno maggior probabilità, rispetto ai controlli, di sviluppare un DDPM. Donne con diagnosi di DDPM o di SPM di entità moderata/grave presentano aumentati livelli di ansia e polarizzazione ideica sul proprio stato di salute (Craner et al., 2013).

E' stato inoltre evidenziato che le donne che presentano comportamenti impulsivi e difficoltà nella regolazione delle emozioni sono più soggette a sviluppare un DDPM (Petersen e coll., 2016); donne con temperamento irritabile, tendenti al discontrollo

degli impulsi mostrano una maggiore vulnerabilità nei confronti del DDPM (Ducassee et al., 2016).

Le teorie psicoanalitiche invece spiegano la sindrome premestruale come associata ad un “complesso femminile”, ad un desiderio ambivalente di gravidanza a livello inconscio e ad un conflitto in materia di preferenze sessuali; anche se, secondo Limosin & Ades (2001) è anche necessario prendere in considerazione la storia personale della donna, i fattori psicosociali coinvolti, le credenze culturali e anche i pattern di comunicazione.

## **CAPITOLO 2**

### **Studio Clinico**

#### **2.1 Scopo della tesi: valutazione della prevalenza della sindrome premestruale e del disturbo disforico premestruale in un campione di donne affette da disturbi psichiatrici e in un campione di controllo**

L'obiettivo principale dello studio è determinare, grazie all'utilizzo di specifici strumenti di valutazione tra cui il Daily Record of Severity of Problems (DRSP) (Endicott et al., 2006), la prevalenza della SPM e del DDPM all'interno di un campione di donne rappresentativo della popolazione generale italiana e in un campione di donne, di simile età, affette da un disturbo psichiatrico.

Nello specifico è stata valutata la prevalenza dei sintomi premestruali in un gruppo di donne con diagnosi principale di Disturbo Bipolare I/II (DB), Depressione, Disturbo da attacchi di Panico e in donne affette da un Disturbo della condotta Alimentare senza amenorrea (Anoressia Nervosa in remissione, Bulimia Nervosa, Binge Eating Disorder).

Obiettivi secondari dello studio sono inoltre la valutazione della gravità e l'impatto sui livelli di funzionamento socio-lavorativi dei sintomi premestruali nei due campioni.

## **2.2 Materiale e Metodo**

### *2.2.1 Partecipanti*

Il campione di donne rappresentativo della popolazione generale, costituito da 105 donne, è stato reclutato presso gli ambulatori della Clinica di Ginecologia e Ostetricia dell'Ospedale Santa Chiara di Pisa. Il secondo gruppo costituito da 109 donne affette da disturbo psichiatrico in atto/in remissione (in linea con i criteri del DSM-IV-TR) è stato reclutato presso gli ambulatori della Clinica Psichiatrica dell'Ospedale Santa Chiara di Pisa.

I criteri di inclusione relativi ai due gruppi sono stati i seguenti:

- Età compresa tra i 18 e i 49 anni;
- Presenza di un regolare ciclo mestruale: la durata varia da individuo a individuo ed, anche se in modo lieve, anche nello stesso individuo. Viene considerato come “range normale” una durata minima di 24 giorni e massima di 35.

I criteri di esclusione :

- Amenorrea (includendo lo stato gravido);
- Allattamento;
- Qualunque malattia somatica cronica generale: ipotiroidismo, diabete mellito, anemia, epilessia, disturbo autoimmuni, endometriosi, sindrome da fatica cronica, fibromialgia, collagenopatie, malattie vascolari, edema ciclico idiomatico, colon irritabile, endocrinopatie tale da modificare il ciclo mestruale o gli ormoni sessuali (es. sindrome dell'ovaio policistico);
- Abuso di sostanze (durante i due anni che hanno preceduto lo studio);

- Non rappresenta un criterio di esclusione l'eventuale utilizzo di terapie ormonali per patologie ginecologiche oppure terapie di tipo psicofarmacologico purchè non somministrate elettivamente per il trattamento della Sindrome Premestruale o Disturbo Disforico Premestruale.

### *2.2.2 Descrizione dello studio*

Lo studio si è articolato in una fase di reclutamento con una valutazione basale (T0) e una fase di follow-up (T1, T2, T3).

La valutazione basale (T0) effettuata al momento del reclutamento, ha previsto dopo aver ottenuto il consenso informato dalla donna, la raccolta dei dati socio-demografici e di specifiche informazioni correlate all'argomento dello studio in una scheda anamnestica. In particolar modo dati relativi al menarca, alla durata del ciclo mestruale, alla presenza o meno di sintomi premenstruali, caratteristiche relative allo stile di vita come l'attività fisica, il consumo di alcool, l'abitudine al fumo, informazioni relative allo stato di salute generale (presenza di malattie sistemiche generali come diabete mellito, epilessia, ipotiroidismo, disturbi autoimmuni, endometriosi, anemia, fibromialgia, sindrome da colon irritabile, collagenopatie e malattie vascolari, sindrome da fatica cronica, edema idiopatico ciclico, sindrome dell'ovaio policistico), il Body Mass Index (BMI), informazioni su pregresse gravidanze ed eventuale depressione post-partum, la familiarità per disturbi dell'umore o depressione post-partum.

Successivamente è stata somministrata da medici con una specifica certificazione la Structured Clinical Interview (SCID) per i Disturbi di Asse I secondo il DSM IV-TR

(First e coll., 2002). Tramite tale intervista è stato possibile effettuare una diagnosi di disturbo psichiatrico laddove presente e verificare se le donne soddisfacevano o meno i criteri del DSM-IV per il DDPM nei due campioni reclutati.

E' stata inoltre effettuata una diagnosi o meno di SPM secondo i criteri dell'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).

Fino a tale timing dello studio è stato possibile formulare tuttavia solo una diagnosi provvisoria di DDPM o SPM. Sia i criteri del DSM-IV che dell'ACOG richiedono infatti la conferma diagnostica mediante registrazione prospettica con la compilazione di un diario per almeno 2-3 cicli mestruali.

A tale scopo è stata dunque posta particolare attenzione alla spiegazione alle partecipanti della modalità di compilazione di uno specifico diario, il Daily Record of Severity of Problems (DRSP)(Endicott e coll., 2006). La donna è stata invitata a registrare quotidianamente, per almeno tre cicli mestruali consecutivi, la presenza e l'intensità dei sintomi elencati nel diario, allo scopo di confermare o meno la diagnosi di SPM/PMDD.

Alle partecipanti sono state inoltre somministrate la Clinical Global Impression (CGI Scale) (Guy, 1976) per la valutazione della gravità della sintomatologia premestruale/disturbo psichiatrico, la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (Hamilton, 1960) per la valutazione della sintomatologia depressiva, la State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger et al., 1993) per la valutazione della sintomatologia ansiosa e la W-SAS (Mundt et al., 2002) per la valutazione dei livelli del livello di interferenza della sintomatologia premestruale/psichiatrica sul funzionamento socio-lavorativo della donna.

Le suddette scale sono state inoltre ripetute nella fase premestruale (T0 bis1, T0 bis2, T0 bis 3) dei tre cicli mestruali intercorsi dalla valutazione basale (T0) alla lettura del diario.

Al termine della compilazione del diario, previo contatto telefonico, la donna si è recata presso la sede del reclutamento. Mediante la lettura specifica del diario da parte del medico di riferimento, è stata formulata o meno la diagnosi di SPM/DDPM. Nel caso negativo il protocollo della ricerca ha previsto il termine delle valutazioni per la donna. In caso affermativo cioè in presenza di una diagnosi di SPM o DDPM lo studio ha previsto un follow-up specifico con la registrazione del diario (DRSP), la somministrazione della CGI, HAM-D, la compilazione della W-SAS, STAY ad intervalli di due mesi per una durata complessiva dello studio di sei mesi (T1, T2, T3).

### *2.2.3 Strumenti di valutazione*

- SCID I (First coll, 2002)
- DRSP (Daily Record of Severity of Problems (DRSP)(Endicott e coll., 2006)
- la Clinical Global Impression (CGI Scale) (Guy W., 1976)
- la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)
- la State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger CD., 1993)
- la W-SAS (Mundt JC et al., 2002)

Scale di valutazione:



- INTERVISTA CLINICA SEMISTRUTTURATA PER I DISTURBI DI ASSE I (SCID- I) (First coll, 2002).
- DAILY RECORD OF SEVERITY OF PROBLEMS (DRSP ) (Endicott coll, 2006). Il DPRS è composto da 24 sintomi (tristezza, mancanza di speranza, sentimenti di colpa e indegnità, ansia, oscillazioni dell'umore, maggiore sensibilità, irritabilità o scoppi di rabbia, conflitti interpersonali, minore interesse, difficoltà di concentrazione, astenia, incremento dell'appetito, craving verso certi cibi, ipersonnia, disturbi del sonno, sentirsi sopraffatti, perdita di controllo, tensione al seno, gonfiore al seno, cefalea, dolore ai muscoli o articolare, minore produttività o efficienza a causa dei suddetti sintomi, interferenza con hobbies o attività sociali e relazioni a causa dei suddetti sintomi), segnati su una scala di gravità da 1 (non presente) a 6 (punteggio massimo). La diagnosi di DDPM viene effettuata in presenza dei seguenti criteri (Endicott coll, 2006): (1) durante l'ultima settimana prima del ciclo, un punteggio di 4 (gravità moderata) o maggiore è richiesto, per almeno 2-5 giorni, negli item elencati che valutano l'umore; (2) durante l'ultima settimana prima del ciclo, un punteggio di 4 (gravità moderata) o maggiore è richiesto, per almeno 1-2 giorni, negli item che indagano la compromissione del funzionamento; (3) un incremento di almeno il 30% nel punteggio totale relativo alla gravità dei sintomi è richiesto nella settimana che precede il ciclo rispetto ai giorni della fase follicolare ; (4) i criteri 1 e 4 devono essere soddisfatti in due cicli mestruali successivi. Le donne classificate come non affette da DDPM (DDPM-) devono soddisfare i seguenti criteri: (1) non più

della metà dei sintomi emotivi sono presenti durante i giorni della fase premestruale; (2) non vi sono evidenze per una compromissione del funzionamento associata con i sintomi emotivi; (3) i criteri non vengono soddisfatti per due mesi consecutivi.

- STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY (STAI-Y) (Spielberger coll, 1993).

È stata inizialmente concettualizzata come strumento di ricerca per l'ansia nella popolazione adulta. Si tratta di uno strumento di autovalutazione che include le dimensioni di stato e di tratto dell'ansia. La scala è costituita da 40 item complessivi di cui 20 esplorano l'ansia di tratto e 20 quella di stato. Gli item sono graduati in base ad una scala a 4 punti che corrispondono per la scala di tratto a “Per nulla”, “Un po’”, “Abbastanza”, “Moltissimo”. Per la scala di stato i punteggi equivalgono a “Quasi mai”, “Qualche volta”, “Spesso” e “Quasi sempre”. Lo strumento è ampiamente utilizzato sia in ambito clinico che di ricerca.

- WORK AND SOCIAL ADJUSTMENT SCALE (WSAS) (Mundt coll, 2002)

Questionario di autovalutazione che valuta la compromissione funzionale attraverso cinque domini: lavoro, attività domestica, social leisure, personal leisure e relazioni interpersonali. L'entità di compromissione di ciascun dominio è valutata con un punteggio variabile da 0 a 8.

- **CLINICAL GLOBAL IMPRESSION (CGI)** (Guy, 1976): scala che valuta il rapporto rischi/beneficio (cioè l'efficacia) del trattamento in pazienti psichiatrici. E' applicata dallo psichiatra il quale valuta ripetutamente, nel corso del trattamento, la gravità della malattia, le sue variazioni nel tempo e l'efficacia terapeutica, cioè il rapporto fra effetto terapeutico ed effetti indesiderati. Il periodo da prendere in considerazione è, per la Gravità della Malattia, la settimana precedente, per il Miglioramento Globale e per l'Indice di Efficacia, il tempo trascorso dall'inizio del trattamento. La CGI è una scala "universale" che può essere impiegata per tutte le categorie di pazienti. Consiste di 3 item, i primi due sono valutati su di una scala a 7 punti, oltre alla risposta "Non è stato valutato"; il terzo, l'Indice di Efficacia, è una matrice simmetrica (4x4) che prevede, perciò, 16 risposte possibili in rapporto alla diversa combinazione dell'ET (effetti terapeutici) e degli EC (effetti collaterali) più la risposta "Non valutato".
- **HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE (HDRS)** (M. Hamilton, 1960): la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS o HAM-D) è la scala in eterovalutazione sulla depressione più conosciuta e più usata nel mondo, al punto da essere considerata come un parametro di riferimento per qualsiasi studio sulla depressione. Nella sua formulazione originale (1960) l'HAM-D era composta da 17 item, portati a 21 nella versione successiva (1967); oltre a queste, ne sono circolate numerose altre versioni con varianti più o meno arbitrarie, la più nota delle quali è quella a 24 item (gli item aggiunti sono il

sentimento di impotenza, la perdita di speranza ed il sentimento di inutilità). La versione più diffusamente utilizzata è, probabilmente, quella pubblicata nello “ECDEU Assessment Manual” del NIMH (Guy, 1976) che prevede una diversa valutazione della “Perdita di peso” (riferita o misurata) ed una suddivisione in due parti dell’item relativo all’alternanza diurna, la prima, per indicare se il peggioramento è mattutino o serale e, la seconda, per definirne l’eventuale gravità. Gli item dell’HAM-D sono graduati, alcuni a 3 (0-2) ed altri a 5 (0-4) livelli di gravità, ed ogni livello è associato ad una definizione abbastanza precisa ed esauriente. Generalmente i primi 17 item sono considerati quelli nucleari della depressione ed è su questi che di solito viene definito il cut-off di gravità che può essere così schematizzato:  $\geq 25$  depressione grave, 24-18 depressione moderata, 17-8 depressione lieve,  $\leq 7$  assenza di depressione. La HAM-D è adatta alla valutazione delle variazioni della sintomatologia depressiva di qualsiasi tipo in pazienti adulti e può essere impiegata sia nella fase precedente che in quella successiva al trattamento.

#### *2.2.4 Analisi statistiche dei dati*

Le analisi statistiche verranno utilizzate per descrivere le caratteristiche sociodemografiche dei due campioni appartenenti alla popolazione oggetto di studio e verrà altresì valutata la prevalenza sia della SPM che del DDPM in entrambi i gruppi di donne (sia quelle afferenti agli ambulatori della Clinica Ginecologica che Psichiatrica).

Il calcolo della dimensione campionaria di questo studio si basa da un lato sui dati della letteratura e dall'altro su una valutazione del numero di pazienti afferenti agli Ambulatori della Clinica Psichiatrica e Ginecologica di Pisa.

Se da un lato i sintomi premestruali (fisici, cognitivi, affettivi, comportamentali) sono diffusi (80-90%) nella popolazione generale, solo un 3-9% delle donne presenta una sintomatologia di maggiore entità tale da determinare un notevole disagio soggettivo o una marcata compromissione dei livelli di funzionamento, andando a soddisfare i criteri diagnostici per il Disturbo Disforico Premestruale (DDPM) (Grady-Weliky, 2003; Halbreich, 2009).

Considerato l'estremo inferiore dell'intervallo di confidenza delle stime di prevalenza del DDPM secondo la review di Halbreich (3-9%) (Angst et al., 2001; Johnson, 1987; Merikangas et al., 1993; Ramcharan et al., 1992; Rivera-Tovar and Frank, 1990; Sveindottir and Backstrom, 2000; Wittchen and Hoyer, 2001; Woods et al., 1982), lo studio ha avuto come obiettivo il reclutamento di almeno 110 donne presso gli ambulatori della clinica psichiatrica e 110 donne presso gli ambulatori della clinica ginecologica.

## **2.3 Risultati**

Il campione reclutato presso gli ambulatori della Clinica Psichiatrica è costituito da 109 donne, quello rappresentativo della popolazione generale, reclutato presso l'ambulatorio della ginecologia, da 105 donne.

L'età media delle donne reclutate presso l'ambulatorio della psichiatria è di 34.9 anni, quella delle donne afferite alla ginecologia è di 26.

Il campione psichiatrico è rappresentato maggiormente da donne con le seguenti caratteristiche: nubili, residenti in una zona urbana, titolo di licenza media superiore, lavoro dipendente, condizione economica media.

Il campione ginecologico è rappresentato maggiormente da donne con le seguenti caratteristiche: nubili, residenti in una zona urbana, titolo di licenza media superiore, studentesse, condizione economica media.

Le stime di prevalenza effettuate in questo studio prevedono che le percentuali siano state calcolate solo nel sottogruppo di donne che hanno portato a termine la compilazione del diario, permettendo la conferma o meno della diagnosi di SPM/DDPM.

I risultati dello studio indicano infatti un tasso del 50% di drop nel campione psichiatrico e del 40% in quello ginecologico.

La prevalenza di SPM nel campione psichiatrico è stata del 31% e di DDPM del 7%.

L'11% delle donne che ha completato la registrazione del diario è risultata non soddisfare né i criteri per la SPM né quelli per il DDPM.

La prevalenza di SPM/DDPM nel campione ginecologico è stata del 22%. Il 37% delle donne che ha completato la registrazione del diario è risultata non soddisfare né i criteri per la SPM né quelli per il DDPM.

## **CAPITOLO 3**

### **Discussione**

La variabilità dei dati presenti in letteratura sulla prevalenza della SPM e del DDPM dipendono da vari fattori tra cui le definizioni che sono state utilizzate e gli strumenti di valutazione stessi. Secondo l'American Psychiatric Association (APA) che esplicitamente si riconosce nel DSM-IV-TR, il 70% delle donne sono affette da qualche sintomo lieve di sindrome premestruale mentre l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) riporta che fino all'85% delle donne manifesta una SPM, definita dalla presenza di almeno un sintomo emotivo ed almeno un sintomo fisico presenti in tre successivi cicli mestruali e abbastanza gravi da interferire con le attività della routine quotidiana. L'APA ha definito, e l'ACOG ha riconosciuto, il Disturbo Disforico Premestruale (DDPM) come una forma più grave e pervasiva di disturbo dell'umore che interessa una percentuale minore, anche se significativa, di donne. Emergono tuttavia in letteratura pochi studi sistematici sul decorso e il grado di stabilità di questo disturbo.

La caratteristica comune della SPM e del DDPM è rappresentata dal tipico andamento ciclico in relazione al ciclo mestruale che deve essere confermato da una registrazione prospettica giornaliera dei sintomi, per almeno due cicli consecutivi. Il livello di gravità dei sintomi deve essere alto, tale da interferire con il funzionamento socio-lavorativo (ACOG, 2000; APA, 2013). Le principali differenze tra SPM e DDPM sono rappresentate dal numero di sintomi, la gravità, la durata e qualità dei sintomi. Attualmente non vi è un consenso generale sulle cause dei sintomi premestruali i quali sembrerebbero più la risultante di una complessa

interazione di fattori biologici, psicologici, ambientali e sociali sembrano.

Il recente spostamento del DDPM dall'appendice del DSM-IV in una specifica area dei disturbi depressivi nel DSM-V, ha contribuito a dare una maggiore legittimità a tale disturbo sostenendo la crescente ricerca in questo ambito delle ultime decadi e lo sviluppo di possibili trattamenti.

L'obiettivo di questo studio è stato la definizione della prevalenza del Disturbo Disforico Premestruale sia in una popolazione di soggetti sani (assenza di un disturbo psichiatrico) sia in donne affette da un Disturbo Psichiatrico, mediante una valutazione prospettica dei sintomi premestruali nella donna.

I campioni esaminati si sono mostrati omogenei per quanto riguarda le condizioni sociodemografiche, ma differiscono per età.

Il punto di forza di questo studio è stato l'accurata metodologia utilizzata, in linea ai criteri proposti dal DSM-IV e confermati dal DSM-V. In particolare le diagnosi di SPM e DDPM sono state confermate tramite una specifica registrazione prospettica dei sintomi avvenuta mediante somministrazione di un diario (*Daily Record of Severity of Problems*, DPRS) (Endicott, 2006).

Uno dei limiti di questo studio è rappresentato dall'elevato tasso di drop (circa il 40-50% in entrambi i gruppi); questo tuttavia ci appare largamente giustificato proprio dall'aspetto metodologico della ricerca. Non tutte le donne per motivi di tempo a quanto ci hanno riferito, sono riuscite a compilare il diario giornalmente per l'intera durata dello studio.

La mancanza di una correlazione statisticamente significativa nei campioni esaminati tra la prevalenza della SPM e del DDPM e la presenza di un disturbo



psichiatrico di Asse I conferma l'autonomia nosografica di tali quadri clinici.

Da tempo infatti viene studiata la possibile sovrapposizione dei disturbi dell'umore e altri disturbi psichiatrici al DDPM. Tuttavia se è vero che la depressione maggiore, i disturbi bipolari, la bulimia, i disturbi d'ansia possono presentare un peggioramento nella fase premestruale, la mancanza in tali quadri di una pausa libera (fase follicolare del ciclo) rende evidente il fatto che si tratti di disturbi distinti (DSM-V, 2013).

I risultati di questo studio si pongono in linea con tale dato.

La presenza di una correlazione statisticamente significativa tra la prevalenza della SPM e del DDPM e i punteggi della HAM-D in entrambi i campioni conferma l'osservazione clinica e quanto nei criteri diagnostici è espresso a riguardo di come la componente affettiva rappresenti il nucleo psicopatologico di questi disturbi.

In conclusione con questo studio ci proponiamo di introdurre una procedura di screening che consenta l'identificazione precoce e il monitoraggio dei sintomi premestruali nella donna. Tale obiettivo rappresenta un punto di partenza per poter in futuro individuare trattamenti personalizzati finalizzati al miglioramento della qualità della vita e dei livelli di funzionamento della donna affetta da DDPM sia nella sua forma conclamata che "sottosoglia".

Secondo i dati della letteratura il 13-18% delle donne in età fertile potrebbe trarre giovamento da uno specifico trattamento nonostante non presenti un numero minimo di sintomi richiesto nei criteri diagnostici per poter soddisfare la diagnosi (Halbreich et al., 2003).

L'importanza di una diagnosi precoce è anche in relazione al fatto che le donne con

diagnosi di PMDD in genere iniziano a rivolgersi a centri sanitari fino a dieci anni dopo dall'insorgenza della sintomatologia (Grady-Weliky, 2003).

## Riferimenti Bibliografici

Alba P, Rodriguez C. *Premenstrual syndrome and dysphoric premenstrual syndrome*. Vertex. 2014 Sep-Oct; 25(117):370-6.

American Congress of Obstetrician and Gynecologist (ACOG), 2000.

American Congress of Obstetrician and Gynecologist (ACOG), 2001.

American Psychiatric Association, The Diagnostic Statistical Manual of Mental Diseases (DSM-IV-TR), 2000.

American Psychiatric Association, The Diagnostic Statistical Manual of Mental Diseases (DSM-5), 2013.

Accortt EE, Stewart JL, Coan JA, et al. *Prefrontal brain asymmetry and premenstrual dysphoric disorder symptomatology*. J Affect Disord 2011;128:178-83

Angst J, Stellaro R, Merikangas KR, Endicott J. *The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms*. Acta Psychiatr Scand. 2001 Aug;104(2):110-6.

Asci Ö, Gökdemir F, Kahyaoglu Süt H, Payam F. *The relationship of Premenstrual syndrome symptoms with menstrual attitude and sleep quality in Turkish nursing student*. J Caring Sci. 2015 Sep 1; 4/3:179-87.

Banti S, Borri C, Montagnani MS, Cargioli C, Belli S, Cotugno B, Endicott J, Oppo A, Mauri M. *Sindrome Disforica Premstruale: un aggiornamento*. Journal of Psychopathology 2012;18:261-27.

Bäckström T, Haage D, Löfgren M, et al. *Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons.* Neuroscience 2011;191:46-54.

Bailey JW, Cohen LS. *Prevalence of mood and anxiety disorders in women who seek treatment for premenstrual syndrome.* J Womens Health Gend Based Med 1999;8:1181-4.

Baker FC, Kahan TL, Trinder J, et al. *Sleep quality and sleep electroencephalogram in women with severe premenstrual syndrome.* Sleep 2007;30:1283-91.

Balik G, Ustüner I, Kagitci M, Sahin FK. *Is there a relationship between mood disorders and dysmenorrhea?* J Pediatr Adolesc Gynecol. 2014 Dec;27(6):371-4.

Balik G, Hocaoglu C, Kagitci M, Güvenda Güven ES. *Comparison of the effect of PMDD and premenstrual syndrome on mood disorders and quality of life: a cross-sectional study.* J Obstet Gynaecol. 2015;35(6):616-20.

Beck LE, Gevirtz R, Mortola JF. *The predictive role of psychosocial stress on symptom severity in premenstrual syndrome.* Psychosom Med 1990;52:536-43.

Borenstein J, Chiou CF, Dean B, et al. *Estimating direct and indirect costs of premenstrual syndrome.* J Occup Environ Med. 2005 Jan;47(1):26-33.

Borenstein JE, Dean BB, Leifke E, et al. *Differences in symptom scores and health outcomes in premenstrual syndrome.* J Womens Health (Larchmt). 2007 Oct;16(8):1139-44.

Borenstein JE, Dean BB, Endicott J, et al. *Health and economic impact of the premenstrual syndrome.* J Reprod Med. 2003 Jul;48(7):515-24.

Bosman RC, Jung SE, Miloserdov K, Schoevers RA, aan het Rot M. *Daily symptom ratings for studying Premenstrual Dysphoric Disorder: a review*. J Affect Disord. 2016 Jan 1; 189:43-53.

Braverman PK. *Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder*. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2007 Feb; 20(1):3-12.

Breech LL, Braverman PK. *Safety, efficacy, actions, and patient acceptability of drospirenone/ethinyl estradiol contraceptive pills in the treatment of premenstrual dysphoric disorder*. Int J Womens Health 2010;1:85-95.

Chawla A, Swindle R, Long S, Kennedy S, Sternfeld B. *Premenstrual dysphoric disorders: is there an economic burden of illness?* Med Care. 2002 Nov;40(11):1101-12.

Chrisler JC, Johnston-Robledo I. Raging hormones? Feminist perspectives on premenstrual syndrome and postpartum depression. In: Ballou M, Brown LS, editors. Rethinking mental health and disorder. New York: Guilford 2002, pp. 174-97.

Christensen AP, Board BJ, Oei TP. *A psychosocial profile of women with premenstrual dysphoria*. J Affect Disord 1992;25:251-9.

Cirillo PC, Passos RB, Bevilaqua MC, López JR, Nardi AE. *Bipolar disorder and Premenstrual Syndrome or Premenstrual Dysphoric Disorder comorbidity: a systematic review*. Rev Bras Psiquiatr, 2012 Dec; 34(4):467-79.

Cocchi, testo presentato durante il congresso: Tumore e Psiche: Modelli integrati nel trattamento del paziente oncologico. Psicofarmacologia e terapia oncologica. Genova 8-9 Febbraio 2001.

Comasco E, Sundström-Poromaa I. *Neuroimaging the menstrual cycle and premenstrual dysphoric disorder*. Curr Psychiatry Rep. 2015 Oct;17(10):77.

Craner JR, Sigmon ST, Martinson AA, McGillicuddy ML. *Perceptions of health and somatic sensations in women reporting premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder*. J Nerv Ment Dis. 2013 Sep;201(9):780-5.

Craner JR, Sigmon ST, Martinson AA, McGillicuddy ML. *Premenstrual disorders and rumination*. J Clin Psychol, 2014 Jan; 70(1):32-47.

Craner JR, Sigmon ST, Martinson AA. *Self-focused attention in response to laboratory stressors among women with premenstrual disorders*. Arch Womens Ment Health. 2015 Aug; 18(4):595-606.

Cronje WH, Vashisht A, Studd JWW. *Hysterectomy an Bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome*. Humanit Rep 2004;19:2152-5.

Daley A. *The role of exercise in the treatment of menstrual disorders: the evidence*. Br J Gen Pract 2009;59:241-2.

Dean BB, Borestein JE, Knight K, et al. *Evaluating the criteria used for identification of PMS*. J Womens Health (Larchmt)2006; 15:546-55.

De Ronchi D, Muro A, Marziani A, et al. *Personality disorders and depressive symptoms in late luteal phase dysphoric disorder*. Psychother Psychosom 2000;69:27-34.

Ducasse D., Jaussent I., Oliè E., Gullaume S., Lopez-Castroman J., Courtet P. *Personality traits of suicidality are associated with Premenstrual syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder in a suicidal women sample*. PLoS One. 2016. Feb 10;11(2).

Endicott J, Amsterdam J, Eriksson E, et al. *Is premenstrual dysphoric disorder a distinct clinical entity?* J Womens Health Gend Based Med 1999;8:663-79.

Endicott J, Nee J, Harrison W. *Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity.* Arch Womens Ment Health. 2006 Jan;9(1):41-9.

Epperson C.N, Steiner M, Hartlage A, Eriksson E, Schmidt P, Jones I, Yonkers K.A. *Premenstrual Dysphoric Disorder: evidence for a new category for DSM-5.* (2012) Am J Psychiatry, 169:465-475.

Eriksson E, Sundblad C, Landen M, et al. Behavioural effects of androgens in women. In: Steiner M, Yonkers KA, Eriksson E, editors. *Mood disorders in women.* London: Martin Dunitz 2000, pp. 233-46.

First, Michael B., Spitzer, Robert L, Gibbon Miriam, and Williams, Janet B.W. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P)* New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, November 2002.

Ford O, Lethaby A, Roberts H, et al. *Progesterone for premenstrual syndrome.* Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD003415.

Fornaro M, Perugi G. *The impact of premenstrual dysphoric disorder among 92 bipolar patients.* Eur Psychiatry 2010;25:450-4.

Frackiewicz EJ, Shiovitz TM. *Evaluation and management of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder.* J Am Pharm Assoc 2001;41:437-47

Frank RT. *The hormonal basis of premenstrual syndrome.* Arch Neurol Psychiatry 1931;26:1053-1057.

Freeman EW, Rickels K, Schweizer E, et al. *Relationships between age and symptom severity among women seeking medical treatment for premenstrual symptoms*. Psychol Med 1995;25:309-15.

Freeman EW, Sondheimer SJ, Rickels K. *Gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of premenstrual symptoms with and without ongoing dysphoria: a controlled study*. Psychopharm Bull 1997;33:303-9.

Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, et al.; *PMS/PMDD Research Group*. *Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder*. J Womens Health Gend Based Med 2001;10:561-9.

Freeman EW, Sondheimer SJ. *Premenstrual Dysphoric Disorder: Recognition and Treatment*. Prim Care Companion. J Clin Psychiatry. 2003 Feb;5(1):30-39.

Freeman EW. *Luteal phase administration of agents for the treatment of premenstrual dysphoric disorder*. CNS Drugs. 2004;18(7):453-68..

Gingnell M, Comasco E, Orelund L, Fredrikson M, Sundström-Poromaa I. *Neuroticism-related personality traits are related to symptom severity in patients with premenstrual dysphoric disorder and to the serotonin transporter gene-linked polymorphism 5-HTTLPR*. Arch Womens Ment Health. 2010 Oct;13(5):417-23.

Goodale IL, Domar AD, Benson H. *Alleviation of premenstrual syndrome symptoms with the relaxation response*. Obstet Gynecol 1990;75:649-55.

Grady-Weliky TA. *Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder*. N Engl J Med. 2003 Jan 30;348(5):433-8.



Guy W: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology —Revised (DHEW Publ No ADM 76–338). Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976, pp 218–222.

Halbreich U. *Women's reproductive related disorders (RRDs)*. J Affect Disord. 2010 Apr;122(1-2):10-3. Epub 2009 Jun 21.

Halbreich U, Bergeron R, Yonkers KA, et al. *Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder*. Obstet Gynecol 2002;100:1219-29.

Halbreich U, Kahn LS. *Treatment of premenstrual dysphoric disorder with luteal phase dosing of sertraline*. Expert Opin Pharmacother 2003;4:2065-78.

Halbreich U. *The diagnosis of premenstrual syndromes and premenstrual dysphoric disorders: clinical procedures and research perspectives*. Gynecol Endocrinol. 2004 Dec; 19(6):320-34.

Halbreich U, O'Brien PM, Eriksson E, Bäckström T, Yonkers KA, Freeman EW. *Are there differential symptom profiles that improve in response to different pharmacological treatments of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder?* CNS Drugs. 2006;20(7):523-47. Review.

Halbreich U<sup>1</sup>, Backstrom T, Eriksson E, O'brien S, Calil H, Ceskova E, Dennerstein L, Douki S, Freeman E, Genazzani A, Heuser I, Kadri N, Rapkin A, Steiner M, Wittchen HU, Yonkers K. *Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for their quantification for research studies*. Gynecol Endocrinol. 2007 Mar;23(3):123-30.

Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, et al. *The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD)*. Psychoneuroendocrinology. 2003 Aug;28 Suppl 3:1-23. Review.

Hartlage SA, Arduino KE, Gehlert S. *Premenstrual dysphoric disorder and risk for major depressive disorder: a preliminary study*. J Clin Psychol 2001;57:1571-8

Hunter MS, Ussher JM, Browne SJ, Cariss M, Jelley R, Katz M. *A randomized comparison of psychological (cognitive-behavior therapy), medical (fluoxetine) and combined treatment for women with premenstrual dysphoric disorder*. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2002 Sep;23(3):193-9.

Hunter MS, Ussher JM, Cariss M, Browne S, Jelley R, Katz M. *Medical (fluoxetine) and psychological (CBT) treatment for premenstrual dysphoric disorder: a study of treatment processes*. J Psychosom Res. 2002 Sep;53(3):811-7.

Huo L, Straub RE, Roca C, et al. *Risk for premenstrual dysphoric disorder is associated with genetic variation in ESR1, the estrogen receptor alpha gene*. Biol Psychiatry 2007;62:925-33.

International Classification of Disease 10th Revision. World Health Organization. 2010. Retrieved February 26, 2010.

Jarvis CI, Lynch AM, Morin AK. *Management strategies for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder*. Ann Pharmacother 2008;42:967-78.

Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. *Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration*. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1523-30

Johnson TM. *Premenstrual syndrome as a western culture- specific disorder*. Cult Med Psychiatry 1987;11:337-56.

Johnson SR. *Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and beyond: a clinical primer for practitioners*. Obstet Gynecol. 2004 Oct;104(4):845-59.

Kaple AL, Lee EE, Haq N, Rubinow DR, Schmidt PJ. *History of postpartum depression in a clinic-based sample of women with premenstrual dysphoric disorder*. J Clin Psychiatry, 2016 Apr, 77(4):e415-20.

Kelderhouse K, Taylor JS. *A review of treatment and management modalities for premenstrual dysphoric disorder*. Nurs Womens Health. 2013 Aug-Sep; 17(4):294-305.

Kleinstäuber M, Schmelzer K, Ditzen B, Andersson G, Hiller W, Weise C. *Psychosocial profile of women with premenstrual syndrome and healthy controls: a comparative study*. Int J Behav Med. 2016 May 5 [epub ahead of print].

Kues JN, Janda C, Kleinstäuber M, Weise C. *How to measure the impact of premenstrual symptoms? Development and validation of the German PMS-Impact Questionnaire*. Women Health. 2015 Dec 1:1-20.

Limosin F, Ades J. *Psychiatric and psychological aspects of premenstrual syndrome*. Encephale. 2001 Nov-Dec; 27(6):501-8.

Lustyk MK, Gerrish WG, Shaver S, et al. *Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review*. Arch Womens Ment Health 2009; 12(2):85-96.

Maharaj S., Trevino K. *A comprehensive review of treatment options for Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder*. J Psychiatr Pract. 2015 Sep;21(5):334-50.

Marván ML, Díaz-Erosa M, Montesinos A. *Premenstrual symptoms in Mexican women with different educational levels*. J Psychol 1998;132:517-26.

Maskall DD, Lam RW, Misri S, et al. *Seasonality of symptoms in women with late luteal phase dysphoric disorder*. Am J Psychiatry 1997;154:1436-41.

Merikangas KR, Foeldenyi M, Angst J; The Zurich Study. XIX. *Patterns of menstrual disturbances in the community: results of the Zurich Cohort Study*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1993;243:23-32.

Maddineshat M, Keyvanloo S, Lashkardoost H, Arki M, Tabatabaeichehr M. *Effectiveness of Group Cognitive-Behavioral Therapy in symptoms of Premenstrual Syndrome (PMS)*. Iran J Psychiatry. 2016 Jan;11(1):30-6.

Maskall DD, Lam RW, Misri S, Carter D, Kuan AJ, Yatham LN, et al. *Seasonality of symptoms in women with late luteal phase dysphoric disorder*. Am J Psychiatry 1997;154:1436-41.

Miller MN<sup>1</sup>, McGowen KR, Miller BE, Coyle BR, Hamdy R. *Lessons learned about research on premenstrual syndrome*. J Womens Health Gend Based Med. 1999 Sep;8(7):989-93.

Mishell DR Jr. *Premenstrual disorders: epidemiology and disease burden*. Am J Manag Care. 2005 Dec;11(16 Suppl):S473-9.

Mishra A, Banwari G, Yadav P. *Premenstrual dysphoric disorder in medical students residing in hostel and its association with lifestyle factors*. Ind Psychiatry J. 2015 Jul-Dec; 24(2):150-7.

Mortola JF. *Premenstrual Syndrome*. Curr Ther Endocrinol Metab. 1997; 6:251-256.

Mortola JF. *Premenstrual syndrome pathophysiologic considerations*. N Engl J Med 1998; 338:256-7.

Mundt JC, Marks IM, Shear MK, Greist JH. *The Work and Social Adjustment Scale: a simple measure of impairment in functioning*. Br J Psychiatry. 2002 May;180:461-4.

Namavar Jahromi B, Pakmehr S, Hang-Shenas H. *Work stress, premenstrual syndrome and dysphoric disorder: are there any associations?* Iran Red Crescent Med J. 2011 Mar; 13(3):199-202.

Nappi RE, Tonani S, Santamaria V, Ornati A, Albani F, Pisani C, Polatti F. *Disturbo disforico della fase luteale e sindrome premenstruale*. Quaderni italiani di psichiatria. 2009 March; 28(1):27-33.

Nobles CJ, Thomas JJ, Valentine SE, Gerber MW, Vaewsorn AS, Marques L. *Association of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder with bulimia nervosa and binge-eating disorder in a nationally representative epidemiological sample*. Int J Eat Disord. 2016 May 20.

Ogebe O, Abdulmlik J, Bello-Mojeed MA, Holder N, Jones HA, Ogun OO, Omigbodun O. *A comparison of the prevalence of Premenstrual Dysphoric Disorder and comorbidities among adolescents in the United States of America and Nigeria*. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011 Dec; 24(6):397-403.

Pacitti F, Russo D, Iannitelli A, Bersani G, Pancheri P. *Disturbo affettivo stagionale e sindrome premestruale*. Giorn Ital Psicopat 2006; 12: 186-193.

Patarca-Montero R, Manu P. The psychopathology of functional somatic syndromes: neurobiology and illness behavior in chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, Gulf War illness, irritable bowel, and premenstrual dysporrai. New York-London-Oxford: Haworth Medical Press 2004.

Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, et al. *Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone- containing oral contraceptive formulation*. Contraception 2005;72:414-21.

Perkonig A, Yonkers KA, Pfister H, Lieb R, Wittchen HU. *Risk factors for premenstrual dysphoric disorder in a community sample of young women: the role of traumatic events and posttraumatic stress disorder*. J Clin Psychiatry. 2004 Oct;65(10):1314-22.

Petersen N., London ED., Liang L., Ghahremani DG., Gerards R., Goldman L., Rapkin AJ. *Emozioni regulation in women with premenstrual dysphoric disorder*. Arch Womens Ment Health. 2016 May 7.

Pilver CE, Levy BR, Libby DJ, Desai RA. *Posttraumatic stress disorder and trauma characteristics are correlates of premenstrual dysphoric disorder*. Arch Womens Ment Health. 2011 Oct;14(5):383-93.

Praschak-Rieder N, Willeit M, Neumeister A, et al. *Prevalence of premenstrual dysphoric disorder in female patients with seasonal affective disorder*. J Affect Disord 2001;63:239-42.

Ramcharan S1, Love EJ, Fick GH, Goldfien A. *The epidemiology of premenstrual symptoms in a population-based sample of 2650 urban women: attributable risk and risk factors*. J Clin Epidemiol. 1992 Apr;45(4):377-92.

Ramos MG, Hara C, Rocha FL, et al. *Duloxetine treatment for women with premenstrual dysphoric disorder: a single- blind trial*. Int J Neuropsychopharmacol 2009;12:1081-8.

Ramos MG, Hara C, Rocha FL, et al. *Duloxetine treatment for women with premenstrual dysphoric disorder: a single-blind trial*. Int J Neuropsychopharmacol 2009;12:1081-8.

Rapkin AJ, Berman SM, Mandelkern MA, et al. *Neuroimaging evidence of cerebellar involvement in premenstrual dysphoric disorder*. Biol Psychiatry 2011;69:374-80.

Rapkin AJ, Edelmuth E, Chang LC, et al. *Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome*. Obstet Gynecol 1987;70:533-7.

Rapkin AJ. *A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder*. Psychoneuroendocrinology. 2003 Aug; 28 Suppl 3:39-53.

Rapkin AJ. *New treatment approaches for premenstrual disorders*. Am J Manag Care 2005;11(Suppl):S480-91.

Rapkin AJ. *YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorders*, J Reprod Med. 2008 Sep;53(9 Suppl):729-41.

Reed SC, Levin FR, Evans SM. *Changes in mood, cognitive performance and appetite in the late luteal and follicular phases of the menstrual cycle in women with and without PMDD (premenstrual dysphoric disorder)*. Horm Behav. 2008.

Rezaee H., Mahamed F., Amidi Mazaheri M. *Does spousal support can decrease women's premenstrual syndrome symptoms?* Glob J Health Sci. 2015 Aug 23; 8(5):50182.

Rivera-Tovar AD1, Frank E. *Late luteal phase dysphoric disorder in young women.* Am J Psychiatry. 1990 Dec;147(12):1634-6..

Robinson LL, Ismail MK. *Clinical epidemiology of premenstrual disorder: informing optimized patient outcomes.* International journal of women's health. 2015;7 811-818.

Ryu A, Kim TH. *Premenstrual syndrome: a mini review.* Maturitas. 2015 Dec; 82(4):436-40.

Sassoon Sa, Colrain IM, Baker FC. *Personality disorders in women with severe premenstrual Syndrome.* Arch Womens Health, 2011 Jun;14(3):257-64.

Schartzberg AF & Nemeroff CB (2004). *Textbook of Psychopharmacology.* The American Psychiatric Publishing Airlington.

Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, et al. *Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome.* N Engl J Med. 1998 Jan 22;338(4):209-16.

Simon B. *Mind and madness in ancient Greece: the classical roots of modern psychiatry.* Ithaca, NY: Cornell University Press 1978.

Speroff L, Fritz MA. Amenorrhea. In: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;401-64.



Spielberger CD. State-Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologists Press; Palo Alto (CA): 1983.

Stahl CH, Lei X, Larson B. *Introduction to the symposium: Appropriate animal models for nutritional research in health and disease*. J Nutr 2008;138:389-90.

Stein DG. *The case of progesterone*. Ann NY Acad Sci. 2005 Jun;1052:152-69.

Steiner M, Dunn EJ, MacDougall M, et al. *Serotonin transporter gene polymorphism, free testosterone, and symptoms associated with premenstrual dysphoric disorder*. Biol Psychiatry 2002;51:91S.

Steiner M, Korzekwa M, Lamont J, et al. *Intermittent fluoxetine dosing in the treatment of women with premenstrual dysphoria*. Psychopharmacol Bull 1997;33:771-4.

Steiner M, Yatham LN, Coote M, et al. *Serotonergic dysfunction in women with pure premenstrual dysphoric disorder: is the fenfluramine challenge test still relevant?* Psychiatry Res 1999;87:107-15.

Steiner M, Pearlstein T. *Premenstrual dysphoria and the serotonin system: pathophysiology and treatment*. J Clin Psychiatry. 2000;61 Suppl 12:17-21.

Steiner M, Streiner DL. *Validation of a revised Visual analog scale for premenstrual mood symptoms: result from prospective and retrospective trials*. Can J Psychiatry. 2005 May;50(6):327-32.

Steiner M, Ravindran AV, LeMelledo JM, et al. *Luteal phase administration of paroxetine for the treatment of premenstrual dysphoric disorder: a randomized,*

*double-blind, placebo-controlled trial in Canadian women. J Clin Psychiatry* 2008;69:991-8.

Steiner, M, & Soares, C. N. (2007). Psychotropic therapies. *The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD*. London: Informa Healthcare, 131-9.

Steiner M, Wilkins A. *Diagnosis and Assessment of premenstrual dysphoria*. Psychiatr Ann. 1996;26:571-575.

Stout AL, Steege JF. *Psychological assessment of women seeking treatment for premenstrual syndrome*. J Psychosom Res 1985;29:621-9.

Sveinsdóttir H. *Prospective assessment of menstrual and premenstrual experiences of Icelandic women*. Health Care Women Int 1998;19:71-82.

Sveinsdóttir H, Bäckström T. *Menstrual cycle symptom variation in a community sample of women using and not using oral contraceptives*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000 Sep;79(9):757-64.

Tadakawa M, Takeda T, Monma Y, Koga S, Yaegashi N. *The prevalence and the risk factors of school absenteeism due to premenstrual disorders in Japanese high school students-a school-based cross-sectional study*. Biopsychosoc Med. 2016 Apr;10:13.

Taylor DL, Mathew RJ, Ho BT, et al. *Serotonin levels and platelet uptake during premenstrual tension*. Neuropsychobiology 1984;12:16-8.

Telek T, Gonda X, Lazary J, Benko A, Pap D, Vargha A, Bagdy G. *The possible protective role of personality dimensions against premenstrual syndrome*. Psychiatry Res, 2010 Aug;179(1):81-5.

Toffoletto S, Lanzenberg R, Gingnell M, Sundström-Poromaa I, Comasco E. *Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review*. Psychoneuroendocrinology. 2014 Dec;50:28-52.

Treloar SA, Heath AC, Martin NG. *Genetic and environmental influences on premenstrual symptoms in an Australian twin sample*. Psychol Med 2002;32:25-38.

Verri A, Nappi RE, Vallero E, Galli C, Sances G, Martignoni E. *Premenstrual Dysphoric Disorder and Eating Disorders*. Cephalalgia. 1997 Dec;17 Suppl 20:25-8.

Yamada K., *Premenstrual dysphoric disorder (PMDD)*. Seishin Shinkeigaku Zasshi. 2015. 117(4):292-8.

Yang J, Joe SH, Lee MS, Kim SH, Jung IK. *Survey of premenstrual symptom severity and impairment in Korean adolescent: premenstrual dysphoric disorder, subthreshold premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome*. Asia Pac Psychiatry. 2014 Jun;6(2):135-44.

Yonkers KA. *The association between premenstrual dysphoric disorder and other mood disorders*. J Clin Psychiatry 1997;58(Suppl 15):19-25.

Yonkers Ka, Brown C, Pearlstein TB, et al. *Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder*. Obstet Gynecol 2005;106:492-501.

Wittchen HU, Hoyer J. *Generalized anxiety disorder: nature and course*. Journal Psychiatry. 2001;62:15-19, 20-21(discussion).

Wittchen H U, Becker E, Lieb R, Krause P. *Prevalence, Incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community*. Psychological Medicine. 2002 Jan; 32(01): 119-132.

Woods, NF., Most, A., & Dery, G. K. (1982). *Prevalence of perimenstrual symptoms*. American Journal of Public Health, 72(11), 1257-1264.

Woods NF, Most A, Longenecker GD. *Major life events, daily stressors, and perimenstrual symptoms*. Nurs Res 1985;34:263-7.

World Health Organization. *International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.

Wu WL, Lin TY, Chu IH, Liang JM. *The acute effects of yoga on cognitive measures for women with premenstrual syndrome*. J Altern Complement Med. 2015 Jun;21(6):364-9.

Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, et al. *Efficacy of progesterone and progestogens in the management of premenstrual syndrome: a systematic review*. BMJ 2001;323:1-8.

Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KM, et al. *The effectiveness of GnRH with and without "add-back" therapy in treating premenstrual syndrome: a meta-analysis*. Br J Obstet Gynecol 2004;111:585-93.

